

Année 1971

THÈSE

N°

50

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Bernard PHILIPP

né le 20 mai 1934 à SARREGUEMINES (57)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE ETIO-PATHOGENIQUE
DES SYNDROMES POLYURO-POLYDIPSQUES

Président : Monsieur BRICAIRE, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556014_0020

U N I V E R S I T E D E P A R I S V A L D E M A R N E

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E C R E T E I L

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

B e r n a r d P H I L I P P

Né le 20 mai 1934 à 57 Sarreguemines

Présentée et soutenue publiquement le :

C O N T R I B U T I O N A L ' E T U D E E T I O P A T H O G E N I Q U E

D E S S Y N D R O M E S P O L Y U R O - P O L Y D I P S I Q U E S

Président : Monsieur le Professeur H . B R I C A I R E



A mon Maître Monsieur le Professeur H. BRICAIRE

Il m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

Qu'il veuille trouver ici l'expression
de ma respectueuse reconnaissance

A mes Maîtres dans les Hôpitaux de Paris, et tout particulièrement ceux dont l'enseignement m'a profondément imprégné :

- Monsieur le Professeur de GENNES (in memoriam)
- Monsieur le Professeur MERLE d'AUBIGNE
- Monsieur le Professeur PADOVANI
- Monsieur le Professeur CASTAIGNE
- Monsieur le Professeur Agrégé MAURER
- Monsieur le Docteur BYDLOVSKI

A la mémoire de mon grand - père,
le Docteur Gaston EIDESHEIM

A mon fils Jean - Charles

A ma mère

Tu as été longtemps la
seule à y croire...

A tous ceux, parents et amis,
qui m'ont aidé par leur
affection et leur confiance

I . I N T R O D U C T I O N

Au seuil d'une carrière que nous voulons consacrer avant tout à la médecine générale, mais aussi dans une certaine mesure à la traumatologie, notre attention a été attirée par une étiologie particulière parfois retrouvée en pathologie interne, mais surtout endocrinienne : nous voulons parler du rôle déclenchant, ou simplement révélateur, que peut avoir un traumatisme sur un équilibre biologique jusqu'à là conservé. C'est dans cette perspective qu'une observation de diabète insipide post-traumatique, qui malheureusement n'a pu être suivie par nous, et dont nous n'avons eu que des renseignements fragmentaires, a été malgré tout le point de départ de la modeste étude que nous présentons ici, consacrée aux diverses formes étiologiques des syndromes polyuro-polydipsiques qui ne sont pas tous, tant s'en faut, d'authentiques diabètes insipides.

Les progrès parallèles de la connaissance des fonctions hypophysaires, normales et pathologiques, d'une part, des méthodes de dosage et d'explorations dynamiques hormonales, d'autre part, ont permis la mise au point de techniques faisant les parts respectives des responsabilités physiopathologiques dans ces syndromes.

Le diabète insipide dans le sens strict du terme est une " affection caractérisée par une polydipsie et une polyurie intenses, sans modification de l'urine autre que sa faible densité". Ce trouble du métabolisme de l'eau est dû à un déficit en hormone antidiurétique consécutif à une atteinte de la région diencephalo-hypophysaire : tumeur, infection, traumatisme. L'administration de l'hormone post-hypophysaire déficitaire jugule ce diabète qui est ainsi dit pitressosensible. A cette forme s'est ajoutée depuis 1945 avec les travaux de WARING et KADJI un diabète insipide néphrogène héréditaire (ou familial) pitressorésistant. C'est une maladie rare, se présentant comme un diabète insipide d'apparition précoce. Sa gravité est due aux accidents de déshydratation, et aux troubles de la croissance dont l'affection est marquée. Il s'agit au départ de la non-réabsorption de l'eau par les tubes contournés rénaux, insensibles à l'hormone hypophysaire antidiurétique.

Ainsi, devant un malade qui consulte pour une polyurie et une polydipsie, le diagnostic est loin d'être fait, et en particulier on ne saurait a priori envisager un diabète insipide. Pour retenir un tel diagnostic, divers examens et épreuves fonctionnelles doivent être entrepris, leurs résultats interprétés. Mais à l'intérieur même du groupe des diabètes insipides, un diagnostic, étiologique cette fois, doit ensuite être porté; il est indispensable en vue de la décision thérapeutique. On voit tout l'intérêt pratique, mais aussi théorique, physio-pathologique, de ce syndrome aux multiples aspects biochimiques, endocriniens, anatomo-pathologiques.

Pour faire de la question un exposé aussi complet que possible, sans toutefois avoir la prétention de l'épuiser dans sa totalité, tant elle est vaste et complexe, nous avons établi un plan de travail fondé sur quelques observations typiques illustrant, chacune, une catégorie étiologique des syndromes polyuro-polydipsiques :

- Tout d'abord, nous ferons un RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE du rôle de la post-hypophyse dans le métabolisme hydrique, normal et perturbé
- Ensuite nous envisagerons les quatre formes étiologiques principales des syndromes polyuro-polydipsiques:
 - FORMES IDIOPATHIQUES, où le trouble demeure isolé, sans origine connue, et répond à l'administration thérapeutique de post-hypophyse
 - FORMES SECONDAIRES A UN EPISODE INFECTIEUX, sans doute plus déclenchant que responsable sur le plan pathogénique
 - FORMES POST-TRAUMATIQUES
 - FORMES TUMORALES, enfin, un granulome, un pinéalome hypophysaire ou ectopique étant le plus souvent en cause
- Il nous faudra alors montrer comment on peut procéder à l'établissement d'un DIAGNOSTIC POSITIF et d'un DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL, ce qui par voie de conséquence dictera l'attitude thérapeutique à adopter.

Avant d'entrer dans le vif de notre sujet, nous voudrions sinon faire un véritable historique du diabète insipide, ce qui serait ici sans grand intérêt, du moins rappeler quelques noms, quelques dates, qui émaillent et jalonnent la progression de nos connaissances sur le métabolisme hydrique, sa régulation hormonale, ses perturbations.

Dès 1938, FISHER, INGRAM et RANSON décrivaient avec précision et exactitude le contrôle neuro-hormonal de l'équilibre hydrique organique. La forme néphrogène familiale du diabète insipide était identifiée en 1945, des exemples étant apportés par WILLIAMS dès 1946. THORN et FORSHAM en 1950 faisaient une large place au syndrome dans un article consacré aux maladies de la post-hypophyse. L'année suivante, 1951, EUZIERE, LAFON et collaborateurs précisaient la place du test à l'hyposulfite de sodium parmi les méthodes d'exploration du diabète insipide; CHUNG et MANTELL en 1952 décrivaient les images uro-graphiques obtenues chez leurs malades.

Mais ce sont à partir de 1954 les travaux de GILBERT-DREYFUS, SAVOIE et LOMBROSO, ceux de LICHWITZ, ceux de DE GENNES et BRICAIRE, qui devaient mettre en garde contre le diagnostic de facilité de "diabète insipide" devant tout syndrome de polydipsie-polyurie. GILBERT-DREYFUS montrait en 1954 que des polydipsies primaires peuvent simuler le diabète insipide : d'où l'absolue nécessité, pour le diagnostic, de recourir aux épreuves biologiques alors disponibles. Beaucoup plus récemment, en 1967, ces mêmes auteurs revenaient sur la question en précisant la conduite diagnostique et thérapeutique à tenir en présence d'une polyurodipsie insipide.

De leur côté, toujours en 1954, DECOURT, B. WEILL et E. BAULIEU apportaient un exemple de syndrome polyuro-polydipsique présentant certains critères considérés comme caractéristiques des diabètes insipides vrais. La guérison fut obtenue par des méthodes de conditionnement. Toujours en 1954 LICHWITZ et collaborateurs décrivaient la répartition de l'eau dans le diabète insipide expérimental; puis deux ans plus tard, 1956, ils revenaient sur la question du secteur hydrique interstitiel dans le diabète insipide. Le diabète insipide néphrogène de son côté était illustré par les observations de WEST et KRAMER, de MOEHLIG et SCHULTZ, de LEVINGER en 1955, de WATTIEZ, NEIMANN et PIERSON en 1957, de GAUTIER, de ERAK, de CAMELIN, la même année, de BOULET et MIROUZE en 1958, de WIJDEWELD, GENTIL, ENGER en 1959, de GIRAUD et ORSINI en 1962, de BRAVERMAN et MACINI en 1965, de GREEN en 1967.

WARTER, SCHWARTZ et ASCHMANN en 1956 avaient montré qu'il existait une insuffisance hypophysaire dans le diabète insipide. Puis on se soucia à la fois des étiologies possibles et des moyens d'exploration.

TRILLOT et collaborateurs en 1957 rapportent un cas de diabète insipide consécutif à un traumatisme crânio-encéphalique. La même année, DE GENNES, BRICAIRE et Collaborateurs montrent qu'un diabète insipide a été provoqué par des métastases cancéreuses localisées à la base du crâne. Chez le malade de PANAYOTOPOULOS, un granulome éosinophile de la thyroïde s'accompagnait de diabète insipide (1964), tandis que deux années plus tard MIROUZE et FREREBEAU montraient que le diabète insipide avait été le révélateur d'un pinéalome, en position d'ailleurs ectopique; un cas tout à fait analogue était publié en 1968 par FILLASTRE, POCIDALO et SALET.

Sur le plan des explorations diagnostiques, DE GENNES, BRICAIRE et collaborateurs avaient dès 1957 décrit l'épreuve à la désoxycorticostérone. La même année BASTENIE apportait de nouveaux éléments cliniques. Pour BLOTNER il existe des diabètes insipides primaires, ou idiopathiques, qui sont de véritables maladies de système. KAPLAN en 1959 montre que certains diabètes insipides sont vaso-pressino-résistants. DASHE en 1963 décrit un test de suppression d'apport hydrique pour le diagnostic différentiel des polyuries. SALTIEL en 1968 décrit les divers moyens d'exploration d'une polyurie-polydipsie. La thèse de DELAPORTE soutenue à Paris en 1968 rapporte huit observations anatomo-cliniques. CASTAIGNE enfin vient de publier une observation très détaillée de diabète insipide idiopathique (1970).

II. RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Tout récemment, CASTAIGNE, ESCOUROLLE et DELAPORTE définissaient l'état qui nous occupe comme suit :

" Le syndrome polyuro-polydipsique qui caractérise le diabète insipide résulte d'une suppression de la sécrétion d'hormone antidiurétique. Ce facteur hormonal est sécrété au niveau de l'hypothalamus par les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires, l'excrétion se faisant par la voie de la tige pituitaire et du lobe postérieur de l'hypophyse. La plupart des diabètes insipides résultent d'une lésion détruisant tout ou partie de ce système. Il existe néanmoins des diabètes insipides dûs à une dégénérescence apparemment primitive des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires. Ceux-ci peuvent se présenter soit sous la forme de cas sporadiques, soit sous celle de diabète insipide familial pitressino-dépendant."

Ainsi, les diverses formes de diabète insipide prenaient leurs places respectives dans leur mode d'apparition particulier.

Mais il nous faut remonter plus haut, ç'est à dire au mécanisme par lequel le métabolisme hydrique est assuré dans les conditions normales, ou perturbé dans des états pathologiques.

On sait avec précision actuellement que les hormones post-hypophysaires, pitressine et ocytocine, sont mises en réserve et sécrétées à partir de la neuro-hypophyse, mais n'y sont pas formées. C'est au niveau des corps des cellules neuronales dans plusieurs noyaux hypothalamiques que ces hormones sont élaborées; puis elles sont transportées le long des axones neuroniques, pour être stockées dans les terminaisons des axones au niveau de la post-hypophyse. Il a été possible d'identifier cette substance hormonale en microscopie optique et électronique, sous formes de granulations, en somme comparables à celles des hormones pancréatiques au niveau des cellules bêta-langerhansiennes.

Deux noyaux hypothalamiques semblent impliqués dans la production des hormones neuro-hypophysaires, la plus grande partie de la pitressine étant produite dans les noyaux paraventriculaires. Pour que le système neuro-hypophysaire fonctionne correctement, il faut que soient intacts les neurones dont les corps cellulaires appartiennent à ces noyaux hypothalamiques et dont les axones se terminent dans la post-hypophyse. Il ne se produira pas de diabète insipide chez les malades ayant eu une section de la tige pituitaire ou une affection siégeant à l'intérieur de la post-hypophyse lorsque

certaines neurones hypothalamo-hypophysaires demeurent indemnes.

La sécrétion de la pitressine est sous le contrôle de plusieurs facteurs, dont l'un des mieux connus est l'osmolarité plasmatique. Des osmo-récepteurs siègent sur le trajet de la carotide interne, leur fonction étant telle que toute augmentation de l'osmolarité plasmatique suscite la sécrétion de la pitressine; inversement, toute dilution plasmatique inhibe cette sécrétion hormonale. Il a été récemment possible de préciser un seuil osmotique pour la sécrétion de la pitressine, en perfusant par voie intra-veineuse des solutions salées hypertoniques pendant plusieurs heures, et en mesurant les taux de sécrétion urinaire.

Il a ainsi été établi que la sécrétion de pitressine se produit brusquement lorsque l'osmolarité plasmatique atteint environ 290 mOsm / kg; cette osmolarité plasmatique peut également être augmentée en privant un sujet d'ingestion d'eau ce qui constitue un moyen d'explorer l'intégrité du système hypothalamo-neuro-hypophysaire.

Second stimulus majeur de la sécrétion de pitressine, les modifications du volume liquidien extra-cellulaire, qui par son augmentation inhibe la sécrétion de pitressine, par sa diminution la déclenche. Tout semble prouver que ce mécanisme est prééminent et va intervenir pour stimuler la sécrétion de pitressine indépendamment de l'osmolarité plasmatique.

Les récepteurs par lesquels la sécrétion hormonale est inhibée ou stimulée sont mal précisés, mais ils paraissent siéger à la fois dans l'oreillette gauche et dans la crosse aortique ou les carotides.

Quant au mécanisme d'action en cause, par lequel la pitressine influence le comportement de l'eau dans le tubule rénal, il semble pouvoir être expliqué comme suit :

- Dans les conditions normales, l'urine qui atteint l'extrémité distale de l'anse de Henlé est assez hypotonique; en l'absence de pitressine, elle est excrétée sans modification.
- En présence de pitressine, la perméabilité de la portion distale du néphron est modifiée de telle sorte que le gradient osmotique entre les espaces médullaires rénaux intersticiels et la lumière tubulaire peut exercer ses effets, avec pour résultat la réabsorption de l'eau.
- La pitressine agit sur les cellules tubulaires du rein en suscitant la formation de l'AMP cyclique (cyclique-3'-5'adenosine-monophosphate) qui modifie directement la perméabilité tubulaire. Ce nucléotide paraît en effet être le médiateur de la pitressine vis-à-vis de la cellule tubulaire.
- En l'absence de pitressine, un important volume d'urine diluée est excrété, d'où polyurie qui tend à réduire le volume de liquide extra-cellulaire et à élever l'osmolarité plasmatique : stimuli pour la soif

qu'i éprouvent les malades atteints de diabète insipide.

- Il existe des centres de la soif dans l'hypothalamus peut-être très proches des centres responsables de la production de pitressine : ces deux sortes de centres sont sensibles aux modifications du volume plasmatique et de l'osmolarité.

- Chez les diabétiques insipides, la pitressine n'est pas ou peu sécrétée, mais dans la plupart des cas le centre de la soif fonctionne normalement. La soif doit alors être considérée comme le principal mécanisme de compensation par lequel les malades restent en état relativement normal.

En fait, on ne sait pas grand chose encore de la pathogénie du diabète insipide idiopathique. Des examens anatomopathologiques du système neuro-hypophysaires dans quelques cas n'ont montré qu'une simple perte de neurones dans les noyaux hypothalamiques appropriés, et un certain degré de prolifération gliale. Il est possible que la maladie, chez certains malades, provienne de la sécrétion d'une substance anormale, biologiquement inactive, analogue cependant à la pitressine : mais on n'a pas encore identifié une telle hormone neuro-hypophysaire anormale. Les modifications trouvées dans le tissu hypothalamique de ces sujets contrastent avec celles constatées dans le syndrome du diabète insipide héréditaire expérimentalement provoqué chez le rat, qui présente un trouble autosomique récessif, et ne possède aucune pitressine décelable, ni dans la post-hypophyse, ni dans le tissu

hypothalamique. Des examens histologiques de cette région montrent de gros noyaux supra-optiques avec de volumineux neurones paraissant métaboliquement très actifs; ce qui serait la preuve d'un effort vigoureux pour produire une substance en réponse à l'hyperosmolarité chronique chez ces animaux. Il est possible que ces rats expérimentés sécrètent une pitressine biologiquement inactive.

Dans un certain nombre de cas de diabète insipide humain avec des observations anatomo-cliniques et l'absence d'étiologies nettes (on peut donc parler de diabètes insipides idiopathiques), l'étude anatomo-pathologique a mis en évidence des lésions hypothalamiques, noyaux gris et hypothalamus (cas de CASTAIGNE, ESCOURROLLE et DELAPORTE) : les lésions cellulaires sont remarquablement localisées à certaines formations nucléaires de l'hypothalamus :

- Les noyaux supra-optiques ne sont plus identifiables, la disparition cellulaire étant quasi-totale à ce niveau, sans prolifération gliale; tout au plus observe-t-on à ce niveau parfois un ou deux neurones présentant des signes de chromatolyse.
- Les noyaux para-ventriculaires sont également le siège d'une dépopulation importante; quelques neurones sont encore visibles. une gliose de type astrocytaire un peu plus intense qu'au niveau des formations supra-optiques est notée.
- Les noyaux tubériens sont quantitativement normaux,

mais certains noyaux clairs sont irréguliers, avec parfois des images de pseudo-inclusions et des neurones parfois binucléés.

- Pour ce qui est de l'hypophyse, le lobe antérieur étant normal, le lobe postérieur est totalement atrophique.

Dans le diabète insipide idiopathique existe donc un processus dégénératif d'origine inconnue, limité strictement aux noyaux hypothalamiques responsables de la neuro-sécrétion d'hormone antidiurétique, c'est à dire aux noyaux para-ventriculaires et surtout supra-optiques. Ces aspects histopathologiques sont également ceux du diabète insipide héréditaire pitresso-sensible.

En étendant le mécanisme physio-pathogénique aux polyuries, sans nous limiter à celles qui appartiennent aux diabètes insipides, nous pourrions donc dire, avec SALTIEL que :

- L'excrétion de l'eau est la résultante de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire, d'une part au niveau du tube contourné proximal, étroitement lié au passage des solutés, électrolytes, glucose, obligatoire et hormono-indépendante, d'autre part au niveau du tube contourné distal et du tube collecteur, facultative, et sous la dépendance de l'hormone anti-diurétique.

- La poly-urie peut être provoquée par l'un des trois mécanismes suivants :

◦ Un mécanisme osmotique, lié à une excrétion osmolaire accrue. C'est ce qui a lieu dans le diabète sucré.

◦ La diminution et même l'absence de la vasopressine, hormone antidiurétique. Cette carence en vasopressine peut être liée à une lésion de l'appareil supra-optico-post-hypophysaire, responsable de la sécrétion et du stockage de l'hormone anti-diurétique, ou à un trouble fonctionnel, par mise au repos de l'appareil sécrétoire sous l'effet d'apports hydriques importants et prolongés : il s'agit alors d'un diabète insipide induit par une potomanie s'étalant sur une longue période de temps.

◦ La polyurie peut provenir d'une tubulopathie, le tube distal se montrant incapable de répondre à une vaso-pressine normalement sécrétée : c'est alors que l'on peut parler de diabète insipide néphrogène.

La clearance de l'eau libre O H_2 s'exprime par la formule :

$$C_{F \text{ } \text{O H}_2} = V - C$$

clearance de l'eau libre volume urinaire clearance osmolaire

dans laquelle

$$C = \frac{U \cdot V}{P}$$

V et P désignant les osmolarités totales, urinaire et plasmatique, V le débit urinaire minute.

Ainsi :

$$C_{F \text{ } \text{O H}_2} = V \left(1 - \frac{U}{P} \right)$$

La clearance de l'eau sera donc positive chaque fois que l'osmolarité urinaire est inférieure à l'osmolarité plasmatique; en d'autres termes, lorsque l'excrétion de l'eau est supérieure à celle que requièrent les électrolytes.

A l'état normal, le sens de la clearance est fonction des apports liquidiens : elle est négative en cas de restriction poussée, d'état d'anti-diurèse, elle est positive dans tous les autres cas.

Telles sont les explications physio-pathologiques actuellement apportées aux faits de polydipsie-polyurie. Mais la cause première n'en est pas toujours la même, ce qui permet non seulement des distinctions étiologiques, mais encore la notion de diabètes insipides pitressino-sensibles, et de diabètes insipides pitressino-résistants, distinctions qui ont évidemment des incidences diagnostiques et pathogéniques capitales.

Envisageons d'abord les quatre formes étiologiques principales des syndromes polyuro-polydipsiques.

III. LES FORMES ETIOPATHOGENIQUES DU DIABETE INSIPIDE

Nous nous proposons d'envisager successivement :

- Les diabètes insipides dits idiopathiques ou essentiels, isolés, dans lesquels aucune origine connue n'a pu être mise en évidence, et qui sont sensibles au traitement par extrait post-hypophysaire.
- Les diabètes insipides apparus au cours ou au décours d'un épisode infectieux, mais dont il peut être difficile d'affirmer la responsabilité; il s'agit donc d'une variante du groupe précédent.
- Les diabètes insipides survenus à la suite d'un traumatisme.
- Les diabètes insipides dans lesquels on a découvert une tumeur, un granulome éosinophile, un pinéalome de localisation hypophysaire ou extra-hypophysaire.

A. LES FORMES IDIOPATHIQUES

Nous verrons à propos du diagnostic positif et différentiel du diabète insipide que cette affirmation de forme idiopathique ne peut être retenue qu'après la mise en oeuvre d'examens et d'épreuves exploratoires.



Une récente observation de CASTAIGNE, ESCOUROLLE et DELAPORTE paraît bien illustrer le diabète insipide idiopathique, d'autant plus qu'elle se complète d'une étude anatomoclinique et d'un examen histologique complet de l'hypothalamus. Il s'agit d'une femme chez qui apparaît, à l'âge de 18 ans, un diabète insipide typique :

- Le syndrome polyurie-polydipsie est assez sévère, puisque la polyurie est à 4 ou 5 litres par jour, avec des urines pâles, de faible densité.

- Toutes les recherches étiologiques sont négatives, en particulier il n'y a pas de notion de diabète insipide familial.

- La poudre de post-hypophyse (rareté thérapeutique en 1925), à posologie intelligemment ajustée par la malade elle-même est très efficace jusqu'à la mort en 1962 par accident vasculaire cérébral, à l'âge de 45 ans.

Deux ans avant le décès, un syndrome de Guillain et Barré s'était constitué, qui régressa sous l'effet de la cortico-thérapie, tandis que la polyurie s'aggravait.

- Puis survint une hémiplégie droite massive, d'installation accélérée; sans ictus, avec aphasie, hémianopsie latérale homonyme droite, signe de Babinski bilatéral. L'électro-encéphalogramme est alors très altéré, traduisant des signes de souffrance hémisphérique gauche à maximum temporal; une artériographie carotidienne montre une occlusion de la sylvienne gauche. Le liquide céphalo-rachidien est normal.

- La vérification montra des lésions vasculaires cérébrales, mais surtout des lésions hypothalamiques et

hypophysaires dominées par la disparition quasi-complète des cellules ganglionnaires des noyaux supra-optiques, une forte diminution numérique de ces cellules au niveau des noyaux paraventriculaires, une gliose associée, les autres noyaux hypothalamiques étant normaux. Le lobe postérieur et la tige pituitaire sont atrophiés et l'on a pu établir l'absence de matériel neuro-sécrétoire (BLOTNER).

- Il existait donc un processus dégénératif d'origine inconnue, strictement limité aux noyaux de l'hypothalamus où précisément a lieu la sécrétion de l'hormone antidiurétique (noyaux supra-optiques et à un degré moindre para-ventriculaires).

Cette raréfaction cellulaire touchant les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires a été signalée par GANSSLEN et FRITZ dès 1924, par GAUPP en 1941, par BLOTNER dans sa troisième observation en 1958, par BRAVERMAN en 1965, par GREEN dans sa première observation en 1967. Il s'agissait de cas de diabète insipide héréditaire pitressino-sensible dans lesquels la raréfaction cellulaire était estimée à 30% de la normale dans les noyaux supra-optiques et à moins de 50% de la normale dans les noyaux para-ventriculaires chez le malade de GAUPP, à 5% pour les noyaux supra-optiques chez le malade de GREEN. Or ces constatations anatomo-cliniques ne peuvent pas ne pas faire évoquer les anciens travaux expérimentaux de FISCHER, INGRAM, RANSON, publiés en 1935 et qui établissaient qu'il faut détruire plus de 90% des noyaux supra-optiques chez le chat pour qu'apparaisse une polyurie élevée et permanente.

On est ainsi amené à penser qu'entre le diabète insipide idiopathique et le diabète insipide héréditaire pitressino-sensible - et néphrogène - il n'existe pas de différence anatomo-pathologique sensible, la seule différence étant d'ordre clinique, sous forme de cas dans la famille du malade étudié. Dans les deux groupes, le fait majeur est la présence d'un processus dégénératif touchant électivement les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires et strictement limité au système supra-optico-hypophysaire.

Selon CASTAIGNE, le diabète insipide idiopathique doit être considéré comme une affection dégénérative due à une dégénérescence systématisée des formations supra-optico-hypophysaires. Puisque les formes héréditaires, survenues dans des familles présentant plusieurs cas, sont du point de vue anatomo-pathologique identiques aux formes sporadiques dites essentielles ou idiopathiques, il n'est pas exclu de penser que même dans ces cas "essentiels" un facteur génétique puisse être en cause.

L'observation de R. UTIGER (1969) paraît être elle aussi à rattacher aux formes idiopathiques du diabète insipide :

- Il s'agissait d'un homme de 62 ans hospitalisé pour dyspnée d'effort depuis quinze jours; dans l'anamnèse on note une cardiopathie rhumatismale, 30 ans plus tôt, avec fibrillation auriculaire; il y a eu un épisode d'embolie pulmonaire. Le malade a subi un traitement au long cours par digitoxine et chlorothiazide, remplacé récemment par le furosemide.

- Un mois plus tard apparaissent une soif intense, avidité portant surtout sur l'eau glacée, une polyurie,

une nocturie, sans douleurs thoraciques, sans toux, sans hémoptisie, sans orthopnée, sans dyspnée paroxystique nocturne, sans céphalées ni vertiges, ni troubles visuels.

- L'examen physique montre un pouls irrégulier à 108, le reste est strictement négatif.

- Les examens de laboratoire montrent un hématokrite à 42%, une leucocytose à 17.400, des urines d'un poids spécifique de 1.007 par ailleurs normales. Les autres constantes ne sont pas perturbées. La polyurie et la polydipsie atteignent 10 litres par 24 heures.

- Un test de suppression d'eau fait perdre 1,800 kg. en douze heures; à la huitième heure l'osmolarité sérique était à 289, l'osmolarité urinaire à 50 mOsm / kg après l'injection intra-veineuse de 0,2 Unité de pitressine. L'ingestion d'eau à volonté fait gagner au malade 3,200 kgs en cinq heures.

- Par la suite le tannate huileux de pitressine a considérablement réduit la polydipsie et la polyurie. Un traitement par chlorpropamide a réduit le syndrome de 50% (5 litres / 24 heures) avec une chute significative de la clearance hydrique.

B. LES FORMES POST-INFECTIEUSES

Il existe un certain nombre d'observations dans lesquelles le diabète insipide est apparu au cours ou au décours d'un épisode infectieux banal, comme si ce dernier avait été le facteur de déclenchement ou de révélation d'un diabète insipide idiopathique.

Voici le cas observé et décrit par A. SPIEGELMAN, en 1963 :

Il concerne un homme de 42 ans qui en 1956 avait subi une cure chirurgicale de coarctation de l'aorte, suivie d'un traitement au long cours par les digitaliques, les diurétiques thiazides ou mercuriels.

- En 1961 survient un épisode de rhinite, amygdalite et laryngite associé à une soif intense et à une polyurie importante attribuées soit à une sècheresse nasale, soit à une déshydratation excessive. Cependant une fois jugulée l'infection respiratoire, les diurétiques étant arrêtés, la soif et la polyurie persistent à 8 litres par 24 heures.

- Le poids spécifique de l'urine n'a jamais dépassé 1.001, sans sucre ni albumine. La glycémie à jeun était de 84 mg / 100 ml avec une valeur au bout de 2 heures de 69 mg / 100 ml, l'azotémie était à 9 mg / 100 ml; les études d'osmolarité n'ont pas été faites, le malade n'étant pas hospitalisé.

- A l'examen radiologique la selle turcique paraît normale.

- On retient néanmoins le diagnostic de diabète insipide. L'infection nasale et auriculaire contre-indiquant des prises de tannate de pitressine, on choisit d'administrer 10 Unités de post-hypophyse en solution aqueuse par voie sous-cutanée : la polyurie tombe de 8 à 3,7 l.

- Après cinq mois de traitement, des phénomènes d'intolérance apparaissent. On utilise alors la voie nasale en pulvérisations de 0,04 ml (2 Unités internationales) toutes les 6 - 8 heures : la polyurie et la

polydipsie s'abaissent à 2,5 - 3 litres par 24 heures avec un poids spécifique urinaire de 1,008 à 1,010.

C. LES FORMES POST-TRAUMATIQUES

Si elles nous intéressaient au départ plus particulièrement, nous avons du reconnaître qu'elles semblent exceptionnelles, et surtout qu'elles nécessitent un traumatisme crânio-cérébral très violent, avec état comateux prolongé. On comprend ainsi la rareté des faits de cet ordre.

Il faut pourtant y penser, et tous les auteurs font figurer les lésions traumatiques auprès des causes infectieuses et tumorales.

Mais traumatisme ne veut pas forcément dire choc accidentel. AVIOLI, EARLY et KASHIMA en 1962 parlaient de destruction étendue de l'hypothalamus, CASTAIGNE de l'ablation chirurgicale d'un adénome chromophile de l'hypophyse, suivie d'hyperosmolarité chronique (sans soif) et sécrétion inadaptée de l'hormone antidiurétique.

SALTIEL dans son exposé sur les explorations à faire devant une polyuro-polydipsie, précise l'importance de l'interrogatoire pour comprendre les circonstances de survenue du syndrome. Il cite ainsi les traumatismes psycho-affectifs, les interventions neuro-chirurgicales, les traumatismes crâniens.

Nous citerons le cas assez exceptionnel de TRILLOT, LOUBET, Mlle F. MARMILLON, et J.J. BARTHE, concernant un diabète insipide observé dans les heures qui ont suivi un traumatisme crânien accompagné d'une commotion cérébrale et d'un coma prolongé de plusieurs heures. Après une discussion des faits enregistrés, les auteurs ont retenu la relation de cause à effet avec le traumatisme. Mais un traitement d'épreuve utilisant la post-hypophyse n'a eu qu'un effet négligeable. De même la ponction lombaire, sans action sur la polydipsie et la polyurie. Il semble s'agir d'un diabète insipide hypophysaire à distinguer de la forme pitressino-sensible.

D. LES FORMES TUMORALES

Dès 1957, DE GENNES, BRICAIRE et leurs collaborateurs avaient décrit un cas de diabète insipide consécutif à la constitution de métastases cancéreuses localisées à la base du crâne. Une surrénalectomie, en faisant transitoirement régresser le processus néoplasique, atténua pendant quelques temps le syndrome de polyurie-polydipsie, ce qui par ailleurs faisait la preuve de l'influence de la lésion crânio-cérébrale.

PANAYOTOPOULOS et collaborateurs ont rapporté l'observation suivante :

Une femme de 40 ans est hospitalisée en mars 1961 pour une importante polyuro-polydipsie d'installation subite datant de neuf mois.

- En même temps que ce syndrome à 6-8 litres par 24 heures apparaissait une aménorrhée. L'examen clinique est normal. Les urines qui ne contiennent ni sucre ni albumine, ont un poids spécifique de 1.001, un volume de 6 litres par 24 heures. La selle turcique est normale ainsi que le fond d'oeil.

L'épreuve de privation d'eau fait monter le poids spécifique des urines à 1.005, sans réduire sensiblement la polyurie. Une solution de chlorure de sodium hypertonique n'a pas d'action. L'épreuve à la nicotine est négative. Par contre l'administration d'hormone anti-diurétique réduit la polyurie.

- On retient le diagnostic de diabète insipide, et l'on institue un traitement par la post-hypophyse.

- Quatre mois plus tard, la thyroïde augmente légèrement de volume, avec une fièvre modérée.

La malade est réhospitalisée. Une biopsie thyroïdienne montre une image de granulome éosinophile bénin.

Après échec d'un traitement par les corticoïdes, on s'adresse à la radiothérapie hypophysaire et thyroïdienne, 50 séances avec une dose totale de 10.000 r : ce qui améliore l'état général et assure la défervescence, sans agir sur la polyurie. Au traitement par prises d'hormone anti-diurétique on ajoute 25 mg d'extrait thyroïdien par jour. L'état de la malade est satisfaisant.

Les auteurs pensent qu'une formation granulomateuse devait occuper la région hypothalamo-hypophysaire; la selle turcique étant radiologiquement normale, la tumeur devait

siéger plutôt au-dessus de l'hypophyse, d'autant plus que sur le plan clinique il n'y avait aucun signe d'insuffisance antehypophysaire - ce que confirma d'ailleurs la mesure du métabolisme basal, normal, et l'élimination des 17-cétostéroïdes urinaires, dans les limites physiologiques.

Quant à l'arrêt des règles, contemporain de l'apparition du diabète insipide, il ne donna lieu à aucune des manifestations habituelles de la ménopause; on peut plutôt l'attribuer à une lésion du centre régulateur de la sécrétion de l'hormone antehypophysaire lutéotrope, au niveau de la région hypothalamique, lésion qui pourrait être elle aussi une formation granulomateuse.

La fonction anté-hypophysaire est demeurée normale cliniquement et biologiquement; il était d'ailleurs peu probable qu'un granulome siège au niveau du lobe antérieur et reste assez minime pour ne provoquer qu'un trouble partiel concernant la sécrétion des hormones gonadotropes, alors que le le granulome thyroïdien se développait malgré le traitement.

Quant à l'élévation thermique, elle peut être attribuée soit à la formation granuleuse elle-même, soit à un trouble des centres thermo-régulateurs au niveau de l'hypo-thalamus, siège du granulome.

La cortico-thérapie, parfois efficace, a ici échoué; par contre la radio-thérapie a entraîné une régression du granulome thyroïdien et une amélioration clinique et biologique, sans modifier le diabète insipide peut-être dû à des altérations irréversibles des centres correspondants.

L'observation rapportée par FILLASTRE et collaborateurs comporte un pinéalome à développement ectopique; mais il s'agissait d'un syndrome polyuro-polydipsique complexe, avec

hypernatrémie permanente et évolution vers l'adisie.

- Il s'agissait d'une petite fille de 10 ans, sans antécédents particuliers, ni personnels ni familiaux, chez qui s'installe un syndrome de soif intense, de céphalées frontales droites, d'une obésité.

- Tous les examens sont normaux. La natrémie est à 139 mEq / l, la chlorémie à 102 mEq / l, la kaliémie à 4,3 mEq / l. Une épreuve de restriction hydrique pendant 16 heures réduit la diurèse, fait perdre 2,600 kgs et augmente la densité urinaire à 1.016. Le test au Diamox, l'épreuve de CARTER et ROBBINS, donnent des réponses normales : on conclut à l'existence d'un syndrome polyuro-polydipsique d'allure poto-maniaque.

- Quatorze mois plus tard, surviennent une diplopie intermittente, une hémianopsie temporale, un oedème papillaire bilatéral, de la fièvre, et finalement un état de somnolence, d'indifférence, de parésie musculaire aux racines des membres. Cette fois il s'agit d'oligurie et de grande déshydratation; on suspecte alors une tumeur de l'étage cérébral moyen; les tomodographies cérébrales et la ventriculo-graphie donnent une impression de défaut de remplissage de la partie antérieure du 4^e ventricule, non confirmé par une encéphalo-cisternographie gazeuse.

- Diverses épreuves sont pratiquées pour élucider cette succession de troubles de la soif : polydipsie révélatrice de l'atteinte hypothalamique, absence de troubles de la sécrétion d'hormone anti-diurétique et de la réceptivité tubulaire, puis un an plus tard, la polydip-

sie d'allure poto-maniaque est remplacée par une adip-sie. Lors de la dernière phase de l'évolution, apparait une hyperosmolarité plasmatique permanente, avec natrémie élevée entre 154 et 173 mEq / l, irréductible en présence de fonctions rénales et d'une volémie normales, sécrétion d'hormone antidiurétique présente et appropriée aux différentes sollicitations provoquées, réceptivité tubulaire rénale normale à l'hormone antidiurétique.

- Finalement l'enfant succombe au cours d'une crise de mal épileptique. La vérification fait découvrir un hypothalamus antérieur remplacé par un tissu mou, friable, partie inférieure d'une masse tumorale implantée sur le plancher du III^e ventricule dont la cavité est partiellement comblée. Histologiquement la tumeur est un pinéalome intéressant l'épiphyse, mais de développement ectopique dans le plancher du III^e ventricule, avec envahissement de la neuro-hypophyse.

E. LES FORMES NEPHROGENES FAMILIALES

Nous avons vu que selon certains auteurs, ces diabètes insipides néphrogènes héréditaires présentaient les mêmes caractéristiques biologiques et anatomo-pathologiques que les diabètes insipides idiopathiques; mais ici un facteur génétique est en cause, dont il s'agit de préciser la nature et le siège.

Selon ENGER, ce diabète insipide familial est connu depuis 1841. Dans la plupart des cas étudiés, la transmission

est autosomique dominante, mais on a également signalé des cas d'hérédité récessive liée au sexe; il s'agit d'une évolution prolongée, au pronostic vital favorable, l'affection se manifestant pour une famille donnée avec la même intensité des symptômes.

enger en 1959 a rapporté une observation familiale avec dans chaque cas début dès la petite enfance; sur 21 sujets de la deuxième et de la troisième génération de la famille, 11 présentaient une soif pathologique, avec ingestion de 2 à 13 verres d'eau par nuit. Les symptômes s'atténuent avec l'âge, mais s'intensifient au cours de grossesses, au cours du premier trimestre de celles-ci. L'administration de post-hypophyse, la fin de la grossesse, la lactation, améliorent le syndrome, qui reprend ultérieurement avec l'intensité initiale. Il s'agit dans la plupart des cas d'un diabète pitressino-sensible.

WIJDEWELD et JANSEN, en 1959 également, pénètrent davantage le mécanisme physio-pathologique du diabète insipide néphrogène :

- La pitressine sécrétée par la neuro-hypophyse rend le rein capable d'augmenter par rétention hydrique l'osmolarité de l'urine dans le tubule.
- L'hormone anti-diurétique a son point d'action dans le segment distal du néphron et dans le système collecteur d'urine.
- Son insuffisance, nous l'avons vu plus haut, a pour résultat la polyurie et une diminution du pouvoir de concentration de l'urine.
- L'absence ou le déficit d'action de l'hormone anti-

diurétique entraîne une réduction de l'osmolarité urinaire au-dessous de l'osmolarité sérique.

- Toutefois le diabète insipide néphrogène diffère de la forme hypophysaire de la maladie par une action incomplète de l'effet anti-diurétique de la pitressine.

Mais selon WIJDEVELD, il existe toute une série de conditions, les unes congénitales, les autres acquises, susceptibles de s'accompagner de diabète insipide néphrogène. Il cite deux cas d'hyperthyroïdie avec polyurie et trouble de la capacité de concentration urinaire du rein. Dans un de ces cas, la polyurie a persisté malgré une osmolarité sérique élevée; l'administration de solution de chlorure de sodium hypertonique n'a entraîné aucun effet anti-diurétique. Le second malade n'a pas répondu à la pitressine : la polyurie était donc due à un diabète insipide néphrogène. L'excrétion des liquides ingérés était inappropriée dans les deux cas, mais le trouble a disparu, chez le premier malade, après traitement correctif de l'hyperthyroïdie. Sur 12 observations d'hyperthyroïdie avec hypercalcémie publiées dans la littérature, neuf comportaient une polyurie ou un état de déshydratation.

GIRAUD et collaborateurs ont en 1962 rapporté une observation familiale de sept enfants, six garçons dont trois décédés respectivement à 3 mois, 19 mois et 10 ans. Les trois autres garçons âgés respectivement de 5 ans, 2 ans et 9 mois avaient été hospitalisés et trouvés porteurs d'un diabète insipide néphrogène familial, s'accompagnant d'une hypotrophie staturo-pondérale très importante, avec retard psychomoteur. Des ponctions-biopsies rénales et l'examen anatomique

du plus jeune, décédé lors d'une crise de collapsus, ont confirmé la complète intégrité anatomique et histologique des reins.

BRAVERMAN, en 1965, rappelle que diabète insipide héréditaire a été décrit tantôt comme une affection dominante autosomale, tantôt comme une affection liée au sexe. Les rares contrôles anatomiques montrent une raréfaction des neurones dans les noyaux supra-optiques et para-ventriculaires avec une gliose modérée; le mécanisme pathogénique de cette affection dégénérative héréditaire reste inconnu...

IV . DIAGNOSTIC POSITIF ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le fait premier qui attire l'attention est la polydipsie-polyurie, signalée par le malade ou son entourage. Il s'agit d'un enfant. Mais nous avons vu que bien des facteurs fonctionnels ou organiques peuvent aboutir à ce syndrome, qui, de plus, ne mérite pas toujours obligatoirement le nom de diabète insipide. Il faut donc procéder à une exploration soignée minutieuse avant de conclure dans un sens ou dans l'autre.

L'EXAMEN CLINIQUE : Il s'agit habituellement d'un sujet présentant brutalement, *sine materia*, ou à la suite d'une intervention cérébrale, d'une infection, un syndrome polyuro-polydipsique. Le nombre de l'osmolarité plasmatique va déjà apporter un élément positif. En cas de polydipsie psychogène, dans laquelle il existe une ingestion de quantités anormales d'eau pour étancher une soif primaire, la polyurie représente une réponse à un stimulus, l'osmolarité plasmatique aura donc tendance à baisser quelque peu; au contraire en cas de diabète insipide, le sujet boit pour faire face à la déshydratation et à une osmolarité plasmatique accrue. ne réussissant pas à atteindre une compensation suffisante, l'osmolarité plasmatique s'élève. Si l'on teste l'endocrin, à augmenter l'osmolarité plasmatique ou à réduire le volume liquidien extracellulaire permettront d'établir l'intégrité de l'axe hypothalamo-neuro-hypophysaire.

SALTIEL insiste sur l'intérêt de l'enquête clinique : l'interrogatoire devra en particulier préciser les circonstances d'apparition de la polyuro-polydipsie (traumatisme psycho-affectif, traumatisme crânien, infection); apprécier l'intensité des troubles, leur allure, soit intermittente ou continue, diurne ou nocturne; rechercher les antécédents personnels et familiaux (néphropathie, contexte névrotique pour les premiers, diabète sucré ou polyuro-polydipsie pour les seconds).

L'examen clinique a pour but premier de chiffrer la polyurie de base sous un régime de boisson libre; de rechercher une note endocrinienne, acromégalie d'apparition récente, aménorrhée sans bouffées de chaleur, galactorrhée, hypogonadisme, appréciation du fonctionnement thyroïdien, examen visuel à la recherche d'une amputation bitemporale.

L'EXAMEN RADIOLOGIQUE est indispensable pour apprécier des modifications de la selle turcique; en cas d'anomalie on le complètera d'une tomographie, voire d'une encéphalo-graphie gazeuse.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES de routine porteront sur la glycémie et la glycosurie, les dosages dans le plasma et l'urine des 24 heures du calcium et du phosphore, la détermination de l'ionogramme sanguin, les épreuves fonctionnelles rénales, les bilans endocriniens en cas de signe d'appel.

Ce bilan permettra selon les cas d'objectiver :

- La présence d'un diabète sucré, fréquemment découvert par une polyurie-polydipsie.
- Une hyperthyroïdie, mais alors la polydipsie est

modérée.

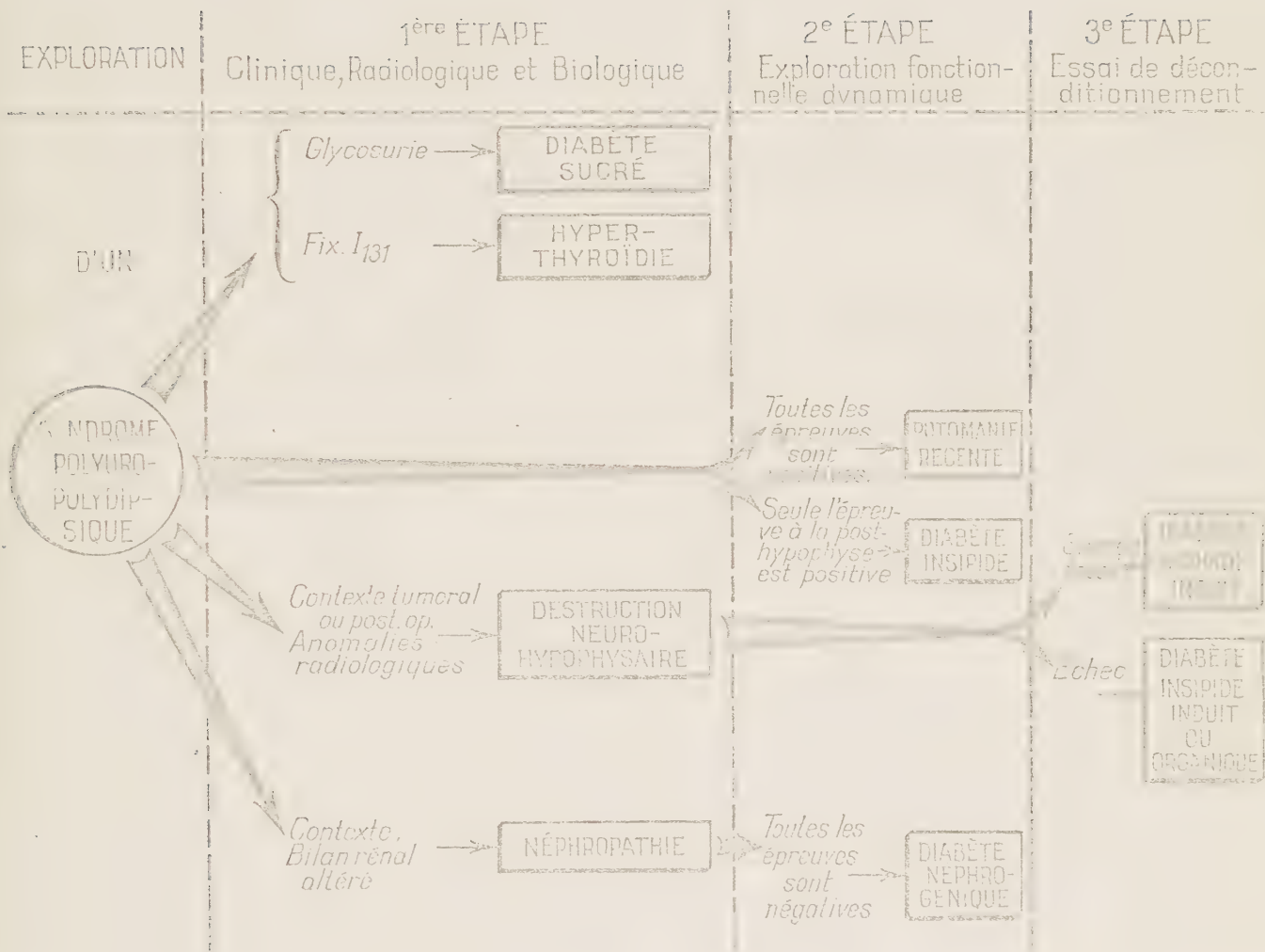
- Une néphropathie : celle-ci peut être organique, tubulopathie isolée, ou néphropathie connue, intersticielle; elle peut être fonctionnelle, à la suite d'un déficit potassique prolongé, par fuite digestive due à l'abus de laxatifs, par fuite urinaire; elle peut être secondaire à une hypercalcémie d'hyperparathyroïdie, de lésions ostéolytiques métastatiques, d'un syndrome paranéoplasique, d'une hypervitaminose D, d'un syndrome de BURNETT (BOULET, MIROUZE, BARJON) des buveurs de lait avec hyperalcalinité humorale.

A cette étape du diagnostic, il faut penser à un diabète insipide de cause organique :

- lorsque le syndrome est apparu au décours d'une intervention ayant porté sur l'hypothalamus, sur la tige pituitaire.
- Dans un tableau radio-clinique de tumeur hypophyso-hypothalamique, avec des signes d'insuffisance anté-hypophysaire associée masquant la polyuro-polydipsie diabétique.
- En présence d'une sarcoïdose, d'une histiocytose pouvant avoir des localisations infundibulo-tubériennes.
- En présence d'un granulome éosinophile.

Il faut également penser à une potomanie se développant sur un terrain névrotique.

Le moment est alors venu de procéder aux EXPLORATIONS DYNAMIQUES. Nous avons vu que la régulation de la vaso-pres-



sine met en jeu des stimuli osmotiques. Par conséquent toute variation plasmatique dans le sens de l'hypertonie, par exemple à la suite d'une déshydratation, favorise la libération de l'hormone anti-diurétique, avec diminution de la polyurie, augmentation de l'osmolarité urinaire, négativation de la clearance de l'eau libre; à l'inverse l'hypotonie plasmatique annule la concentration d'hormone antidiurétique dans le sang.

D'après ces données, des tests simples ont été mis au point et appliqués.

-Le premier consiste en une RESTRICTION HYDRIQUE, aux modalités d'ailleurs diverses. On peut supprimer totalement les boissons pendant huit heures, ou les réduire à moins d'un litre pendant vingt-quatre heures, en isolant le malade qui sera étroitement surveillé, pouls, tension artérielle, courbe pondérale; le diabétique insipide en effet supporte mal la privation d'eau qui le menace de la survenue rapide d'un collapsus.

Chez le sujet normal, la suppression d'eau pendant six heures augmente l'osmolarité urinaire et réduit le volume excrété, à tel point que le rapport osmolarité urinaire / osmolarité plasmatique dépasse 2, et même souvent 3 ou 4. La clearance de l'eau est négative.

Chez le diabétique insipide, par carence en hormone anti-diurétique, la diurèse n'est pas modifiée par la restriction d'eau, ou se réduit très légèrement, la densité urinaire demeurant basse et la clearance de l'eau restant positive.

- Une seconde épreuve intéressante est le TEST de CARTER -ROBBINS : on administre au malade 1.500 ml d'eau,

afin d'assurer une diurèse maximale; on perfuse 760 ml de solution hypertonique de chlorure de sodium à 25 pour 1.000 en l'espace de 45 minutes, par voie intra-veineuse.

En cas de diabète insipide, la diurèse reste inchangée ou augmente.

Chez le sujet normal, ou atteint de potomanie récente, la diurèse diminue des deux tiers.

Mais bien des auteurs considèrent que ce test est dangereux en cas de diabète insipide, parce que les grandes quantités de solution salée administrées peuvent élever considérablement l'osmolarité plasmatique, susciter une sécrétion de pitressine et ainsi réduire le volume urinaire.

- Avant de passer aux tests par pitressine aqueuse intra-veineuse, on saura donc utiliser le TEST de DECOURT, qui consiste en épreuves couplées de l'eau et de l'eau salée. On fait ingérer au malade à jeun 600 ml d'eau pure en 30 minutes. Les urines sont recueillies pendant les deux heures et demie qui suivent, toutes les 30 minutes; on relève chaque fois le volume et la densité des échantillons successifs. On recommence le lendemain matin, mais aux 600 ml d'eau sont ajoutés 5,4 g de sel.

Chez le sujet normal, chez le potomane récent, l'eau salée entraîne une réduction de plus de moitié du volume urinaire avec élévation de la densité.

En cas de diabète insipide, la diurèse n'est pas modifiée, ou elle est augmentée.

- Le TEST de GATES et GARROD fait appel à la nicotine, qui favorise la libération de l'hormone antidiurétique. L'épreuve est assez délaissée actuellement. Elle consiste en une charge hydrique, suivie de l'administration

de 1 mg de nicotine diluée dans 10 ml de sérum physiologique et injectée par voie intra-veineuse en l'espace de 5 minutes (la dose de nicotine sera augmentée s'il s'agit d'un fumeur).

Chez le sujet normal, chez le potomane récent, l'injection de nicotine réduit la diurèse de 80 % environ.

Dans le diabète insipide, aucune modification n'est notée.

- Le TEST à L'HYDROCHLOROTHIAZIDE offre un certain intérêt à côté du test de CARTER et ROBBINS au sérum hypertonique et du test à la nicotine, pour différencier les diabètes insipides vrais, dûs à l'absence d'hormone antidiurétique post-hypophysaire, des polydipsies primaires ou maladies de la soif, névrotiques ou non, par trouble ou lésion du centre de la soif.

En cas de diabète insipide vrai, l'hydrochlorothiazide provoque une réduction franche du volume urinaire, sans modification de la densité.

- L'EPREUVE à la POST-HYPOPHYSE permet de distinguer le diabète insipide néphrogène des autres variétés de syndromes polyuro-polydipsiques en étant positive dans ce seul cas.

On installe une perfusion intra-veineuse de 10 Unités d'extrait post-hypophysaire, passée en huit heures; ou encore, on pratique trois injections sous-cutanées de 5 Unités chacune, espacées toutes les huit heures, pour être administrées au total en vingt-quatre heures.

L'épreuve entraîne une restriction de la diurèse d'environ 80 % chez le sujet normal et chez le sujet atteint de diabète insipide, elle n'est donc négative que dans le cas de diabète insipide néphrogène héréditaire.

Il s'agit ensuite d'interpréter les résultats de ces divers modes d'exploration. Trois éventualités sont possibles:

1/.. Toutes les épreuves sont positives

On se trouve à coup sûr devant une potomanie récente. En effet, la régulation de l'hormone antidiurétique se montre intacte, en particulier devant la négativation de la clearance de l'eau libre lors de tous les tests.

2/.. Toutes les épreuves sont négatives

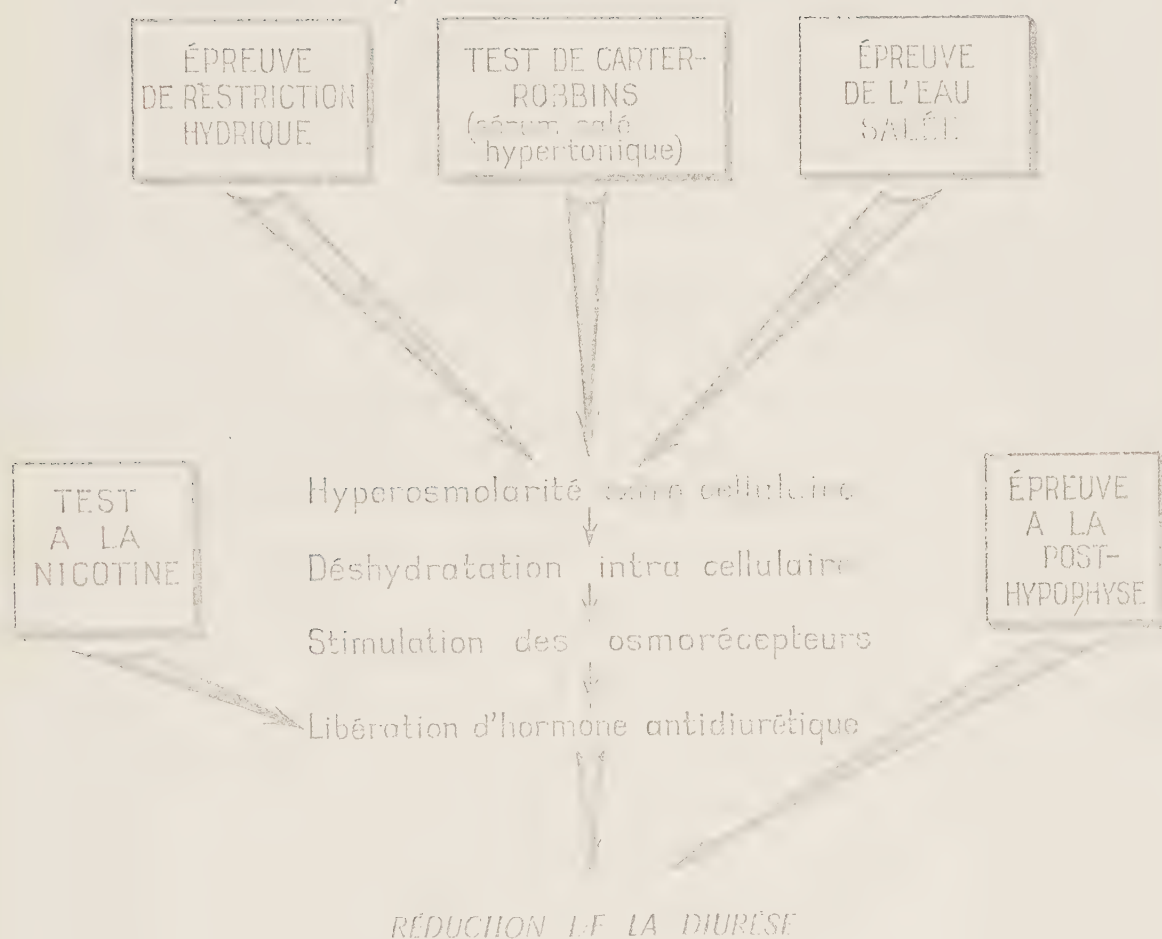
Il s'agit d'un diabète insipide néphrogène familial, ce que déjà le diagnostic clinique aura fait suspecter.

Il faut cependant se souvenir que dans certains diabètes insipides néphrogènes héréditaires, il existe une tubulopathie fonctionnelle élective, par défaut enzymatique de transmission récessive et prédominant dans le sexe masculin, à distinguer des diabètes insipides néphrogènes héréditaires par agénésie des noyaux sécréteurs d'hormone antidiurétique.

3/.. Toutes les épreuves sont négatives sauf le test à la post-hypophyse

Il s'agit alors d'un diabète insipide, encore que ce terme, de nature biologique, puisse désigner aussi bien un diabète insipide de cause organique qu'un syndrome polyuro-polydipsique induit par une potomanie. En effet après une évolution quelque peu prolongée, la potomanie primitive va induire un diabète insipide fonctionnel du fait de la mise au repos total de l'appareil neuro-hypophysaire, sous l'effet d'une hypotonie plasmatique durable.

Mais il est également possible, et peut-être plus fréquent semble-t-il, que le diabète insipide organi-



d'après [illegible]

que soit au contraire le premier en date, la potomanie venant secondairement se greffer sur lui.

4/. Il se pose alors un nouveau problème de diagnostic différentiel, puisqu'il s'agit de savoir si l'on se trouve :

- Devant un diabète insipide organique idiopathique
- Ou devant un diabète insipide induit par une potomanie

La distinction est délicate et parfois seule l'ÉPREUVE dite du DECONDITIONNEMENT peut l'établir.

Le malade doit être hospitalisé et placé sous une très stricte surveillance. Le principe de l'épreuve est le suivant : dans un premier temps on réduit la diurèse par des extraits post-hypophysaires, puis on les alterne avec des placebos qui finalement les remplaceront totalement, tandis qu'une psycho-thérapie de persuasion est entreprise.

L'épreuve peut être totalement positive, les boissons retrouvent des quantités physiologiques : on peut affirmer que l'on se trouve devant un diabète insipide induit par la potomanie, pour lequel l'hormonothérapie serait contre-indiquée, inopérante et même dangereuse.

Mais l'épreuve de déconditionnement peut être totalement négative et dans ce cas on ne voit pas de possibilité de distinguer la potomanie diabétisée du diabète insipide organique idiopathique, dans lequel il n'est pas impossible que des micro-lésions d'encéphaliques soient en cause; mais celles-ci n'ont encore pu être révélées par aucun de nos moyens d'investigation.

5/. Il existe enfin des cas dans lesquels une tumeur hypothalamo-hypophysaire peut demeurer longtemps latente, insoupçonnée, ne s'exprimant que par un diabète insipide qui a toutes les apparences d'une forme idiopathique.

On voit ici la nécessité de renouveler les examens radiologiques.

En somme, le problème du diagnostic positif et différentiel des syndromes polyuro-polydipsiques reflète la diversité, et même la complexité, des mécanismes physio-pathogéniques en cause dans leurs diverses formes étiologiques. Il serait évidemment nécessaire d'envisager toutes les possibilités de perturbations fonctionnelles et de lésions organiques capables d'entraîner des troubles au niveau de la clearance de l'eau, dont le fonctionnement normal exige des conditions physico-chimiques délicates, facilement perturbées, puisque dépendant étroitement les unes des autres.

• En pratique, le médecin saura procéder à des investigations cliniques, personnelles et familiales, avant de demander aux services et laboratoires spécialisés des explorations permettant de faire figurer le syndrome polyuro-polydipsique observé dans le cadre étiologique dont il dépend. Car de cette classification dépend la sanction thérapeutique : médicale, hormonale, psycho-thérapique, radio-thérapique, chirurgicale.

V. C O N C L U S I O N S

I. L'apparition d'un syndrome associant une polyurie et une polydipsie peut se produire dans des circonstances anatomo-cliniques fort différentes, et depuis plusieurs décennies chercheurs et cliniciens ont tenté de définir les caractéristiques et les épreuves fonctionnelles susceptibles de donner à ces manifestations une explication étiologique orientant la décision thérapeutique.

II. Le mécanisme qui préside à la clearance de l'eau et au maintien dans des limites physiologiques de l'osmolarité plasmatique et de l'osmolarité urinaire est à la fois complexe et fragile. Les différents facteurs qui y sont impliqués retentissent en effet les uns sur les autres; le *primum movens* du syndrome connaît donc des localisations différentes. Nous avons donc rappelé le fonctionnement normal et pathologique du système neuro-hypophyso-hypothalamique, en montrant plus particulièrement sous quelle dépendance se trouvait la sécrétion de l'hormone anti-diurétique post-hypophysaire et en cherchant à préciser son mode et son lieu d'action. On comprend ainsi que des troubles fonctionnels ou des lésions organiques aussi bien au niveau de l'hypothalamus et de la post-hypophyse qu'au niveau des tubules rénaux puissent entraîner une polyurie-polydipsie.

III. Si déjà le mécanisme physio-pathogénique est divers, la cause déclenchante peut elle aussi prendre des aspects

différents; nous avons ainsi tenté de définir les diabètes insipides idiopathiques, sans cause apparente; les formes secondaires à un épisode infectieux; les formes post-traumatiques, accidentelles, chirurgicales; les formes tumorales, par granulome éosinophile, par pinéalome; les formes de diabète insipide néphrogène familial enfin.

IV. Pour établir, devant un syndrome polyuro-polydipsique, un diagnostic positif et différentiel, différents tests sont nécessaires : une exploration clinique, biologique, anamnétique; des examens radiologiques; mais surtout des explorations fonctionnelles : restriction hydrique, négative en cas de diabète insipide par carence en hormone anti-diurétique; test de CARTER-ROBBINS, par perfusions hypertoniques, négatif en cas de diabète insipide, mais non dépourvu de dangers; test de DECOURT, couplant l'eau et l'eau salée, réduisant la diurèse en cas de potomanie récente, ou chez le sujet normal, négatif en cas de diabète insipide; test de GATES et GARROD, à la nicotine, peu utilisé actuellement, ici encore négatif en cas de diabète insipide; test à l'hydrochlorothiazide, qui provoque une réduction de la diurèse sans modification de la densité urinaire chez le diabétique insipide; épreuve à la post-hypophyse enfin, positive dans le seul diabète néphrogène insipide familial. Le diagnostic à porter sur les réponses des tests n'est pas réalisable dans tous les cas, et l'épreuve dite de déconditionnement peut être nécessaire pour distinguer un diabète insipide idiopathique d'un diabète insipide induit par une potomanie initiale. Il faut enfin savoir que certaines micro-lésions d'encéphaliques ne peuvent être saisies par nos actuels moyens d'exploration, et que certaines tumeurs hypothalamo-hypophysaires ne s'ex-

priment qu'après une longue période de diabète insipide ayant toutes les apparences d'une forme idiopathique.

V. Qu'il s'agisse de la physiopathogénie, de l'étiologie, de l'exploration fonctionnelle ou du diagnostic positif et différentiel, les syndromes polyuro-polydipsiques se caractérisent par leur complexité. C'est donc avec prudence que l'on orientera le diagnostic, afin d'éviter une hormono-thérapie, une radio-thérapie ou une chirurgie intempestives; afin également de ne pas priver le malade du traitement approprié à la forme de polyurie-polydipsie à laquelle il appartient réellement...

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Le Recteur de l'Académie de PARIS

Robert MALLET.

VU
Le Doyen de la Faculté de Médecine
de CRETEIL

M. RAPIN

VU
Le Président de Thèse

H. BRICAIRE

VI. B I B L I O G R A P H I E

-
- BAISSET A. La répartition de l'eau dans le diabète
 LICHTWITZ A. insipide expérimental
 MONTASTRUC P. XXI^e Réun. Physiol. Langue Fr. 1954
- BASTENIE P.A. Nouveaux apports à la clinique du dia-
 BELLENS R. bète insipide
 DEMANET J.C. IV^e Réun. Endocrin. Langue Fr.
 Paris 28 juin 1957
- BLOTNER H. Primary or idiopathic diabetes insipi-
 dus. A system disease
 Metabolism 1958, 7 p. 191-200
- BOULET P. Diabète insipide néphrogène. Manifes-
 MIROUZE J. tation essentielle d'un syndrome de
 BARJON P. Burnett
 Soc. Pathol. Rénale 6 mai 1956
- BRAVERMAN L.E. Hereditary insipidus diabetes
 MANCINI J.P. Ann. Int. Med. 3 sept 1965 63
 MAC GOLDRICK D.M. p. 503-507
- CAMELIN A. Diabète insipide néphrogénique
 DUTEL L. Soc. Pathol. Rénale 18 mars 1957
 REBOUL E.
- CASTAIGNE P. Diabète insipide idiopathique. Etude
 ESCOUROLLE R. d'une observation anatomo-clinique
 DELAPORTE P. Presse Méd. 2 mai 1970 78 p.999-1001
- CHUNG R.C.H. Urographic changes in diabetes insipi-
 MANTELL L.K. dus
 Journ. Am. Med. Assoc. 29 nov 1952
 150 p. 1307-1308
- COGGINS C.H. Diabetes insipidus
 LEAF A. Am. Journ. Med. 1967 42 p. 807-813

- DECOURT J.
WEIL B.
BAULIEU E. Syndrome polyuro-polydipsique présentant certains critères considérés comme caractéristiques des diabètes insipides vrais. Guérison par une méthode de conditionnement
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
18 juin 1954
- DELAPORTE P. Contribution à l'étude du diabète insipide. A propos de huit observations anatomo-cliniques ayant comporté une étude complète des formations hypothalamo-hypophysaires
Thèse Paris 1968
- ENGER E. Diabète insipide hypophysaire familial. Observation pendant une grossesse et description de la famille
Tidsskr. Norske Laegerf. 15 nov 1959
79 p. 1291-1294
- ERAK P.
ERKOVIC Z.
BAGIA D.
RAGIC F. Quelques remarques sur l'exploration fonctionnelle et patho-histologique du diabète insipide familial pitressorésistant
XVI^e Congrès Péd. Langue Fr. Paris
4 juill 1957
- EUZIERE J.
LAFON R.
MINVIELLE J.
LEVEQUE J. La place du test à l'hyposulfite de sodium parmi les méthodes d'exploration du diabète insipide
Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier
2 fév 1951
- FILLASTRE J.P.
PGCIDALO J.J.
SALET J. Syndrome polyuro-polydipsique d'allure potomaniaque évoluant vers l'adipsie avec apparition d'une hypernatrémie permanente et pinéalome à développement ectopique
Presse Méd. 11 mars 1968 76
p. 1103-1106
- FISHER D.
INGRAM W.R.
RANSON S.W. Diabetes insipidus and neurohormonal control
8^e Amsterdam 1938

- GAUTIER E. Diabète insipide néphrogène
XVI^e Congrès Péd. Langue Fr.
Paris 4 juill 1957
- de GENNES L. A propos d'une observation de diabète
TOURNEUR R. insipide par métastase cancéreuse à la
MATHIEU de FOSSEY B. base du crâne, guéri transitoirement
par la surrénalectomie bilatérale
IV^e Réun. Endocrinol. Langue Fr.
Paris 27 juin 1957
- de GENNES L. L'épreuve à la désoxycorticostérone
LEMMER M. dans le diagnostic des syndromes poly-
BRICAIRE H. uro-polydipsiques
MATHIEU de FOSSEY B. IV^e Réun. Endocrinol. Langue Fr.
Paris 28 juin 1957
- GENTIL C. Diabète insipide néphrogénique occulte
X^e Journ. Et. Nouveau-né Présumé
Nourrisson Paris 15 déc 1959
- GILBERT-DREYFUS Polydipsies primaires simulant le dia-
SAVOIE J. bète insipide. Nécessité diagnostique
LOMEROSO des épreuves biologiques modernes
Dull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
18 juin 1954
- GILBERT-DREYFUS Conduite diagnostique et thérapeutique
SABAOUN J. à tenir actuellement en face d'une
DELZANT G. polyurodipsie insipide
Journées Méd. Annuelles de Broussais
La Charité 1967
- GIRAUD P. Diabète insipide néphrogène idiopathi-
ORSINI A. que familial
MAESTRAGGI P. Soc. Fr. Péd. Réun. Montpellier
GIRAUD F. 21 janv 1962
- GREEN J.R. Hereditary and idiopathic types of
BUCHAN G.C. diabetes insipidus
ALVORD E.C. Brain 1967 90 p. 707-714
SWANSON A.G.

- KAPLAN S.A.
YUCEOGLU A.M.
STRAUSS J.
Vasopressin resistant diabetes insipidus
Journ. Dis. Child. mars 1959 97
p. 308-313
- LEVINGER E.L.
ESCAMILLA R.F.
Hereditary diabetes insipidus; report of 20 cases in seven generations
Journ. Clin. Endocrinol. mai 1955 15
p. 547-552
- LICHTWITZ A.
HIOCO D.
DELAVILLE M.
Intégrité et pléthore du secteur hydrique interstitiel dans le diabète insipide
Presse Méd. 10 mars 1956 64 p.448-450
- MIMICA N.
WEGIENKA L.C.
FORSHAM P.H.
Lypressin nasal spray; usefulness in patients who manifest allergies to other antidiuretic hormone preparations
Journ. Am. Med. Ass. 26 fév 1968 203
p. 802-803
- MIROUZE J.
VLAHOVITCH D.
JAFFIGL J.
FREREBEAU E.
JULIEN C.
Diabète insipide révélateur d'un piné-
alome avec localisation ectopique
Soc. d'Endocrinol. 2 juin 1966
- MOEHLIG R.C.
SCHULTZ R.C.
Familial diabetes insipidus. Report of one of fourteen cases in four generations
Journ. Am. Med. Assoc. 2 juill 1955
156 p. 725-727
- NEIMAN N.
PIERSON P.
LASCOMBES G.
GENTIN G.
Diabète insipide néphrogène du nour-
risson
Soc. Méd. Nancy 27 fév 1957
- PANAYOTOPOULOS E.
CONCOURIS L.
RUSSIS S.
SINACOS Z.
Granulome éosinophile de la glande thy-
roïde avec diabète insipide
Presse Méd. 18 janv 1964 72 p.153-154

- PAUPE J. Diabète insipide familial pitresso-sensible
X^o Journées Etude Nouveau-né Prématuro Nourrisson Paris 15 déc 1959
- SALTIEL H. Quelles explorations faut-il faire devant une polyuro-polydipsie ?
Presse Méd. 19 oct 1968 76 p.1871-1873
- SPIEGELMAN A.R. Treatment of diabetes insipidus with synthetic vasopressin
Journ. Am. Med. Assoc. 25 mai 1963 184 p. 657-658
- THORN C.W.
FORSHAM P.H. Diseases of the posterior pituitary gland
In T.R. HARRISON Principles of Internal Medicine
Philadelphie 1950 p. 564-569
- TRILLOT J.
LOUBET R.
MARMILLON F.
BARTHE J.J. Diabète insipide consécutif à un traumatisme crânio-céphalique
Soc. Méd. Légale 18 oct 1957
- UTIGER R. Diabetes insipidus
Journ. Am. Med. Assoc. 3 mars 1969 207 p. 1699-1703
- WARTER J.
SCHWARTZ J.
ASCHMANN A. Diabète insipide et insuffisance hypophysaire
Presse Méd. 23 juin 1956 64 p. 1157-1158
- WATTIEZ R.
LOEB H.
BELLENS R.
VAN GEFFEL R. Diabète insipide néphrogène familial
XVI^o Congrès Péd. Langue Fr. Paris 4 juill 1957
- WEST J.R.
KRAMER J.G. Nephrogenic diabetes insipidus
Pediatrics avril 1955 15 p. 424-432

WILLIAMS R.H.

Nephrogenic diabetes insipidus occurring
in males and transmitted by females
Journ. Clin. Invest. 1946 25 p.937-938

WIJDEWELD P.G.A.B.
JANSEN A.P.
MAJOUR C.L.H.

Diabète insipide néphrogène dans l'hy-
perthyroïdie
Nederl. Tijdschr. Geneesk. 5 déc 1959
103 p. 2.436-2.492

T A B L E D E S M A T I E R E S

	pages
I. Introduction.....	I
II. Rappel physio-pathologique.....	7
III. Les formes étio-pathogéniques.....	17
A. Les formes idiopathiques.....	17
B. Les formes post-infectieuses.....	21
C. Les formes post-traumatiques.....	23
D. Les formes tumorales.....	24
E. Les formes néphrogènes familiales.....	28
IV. Diagnostic positif et diagnostic différentiel.....	 32
V. Conclusions.....	41
VI. Bibliographie.....	44

